الجامعة الدولية السورية للعلوم والتكنولوجيا
كلية الصيدلة
المراقبة الدوائية
المحاضرة السابعة

فحوص الأشكال الصيدلانية

Dr. Shuaib Alahmad

Systematic errors (bias/determinate/constant):

- Consistent and repeatable (constant offset)
- Can be avoided and their magnitude can be determined, thereby correcting the measurements.
- Examples:
  - Personal errors:

Inability in judging color change sharply in visual titrations

Errors in calculations.

  - Instruments:

Uncalibrated or improperly calibrated weights.

Incorrectly graduated burettes.

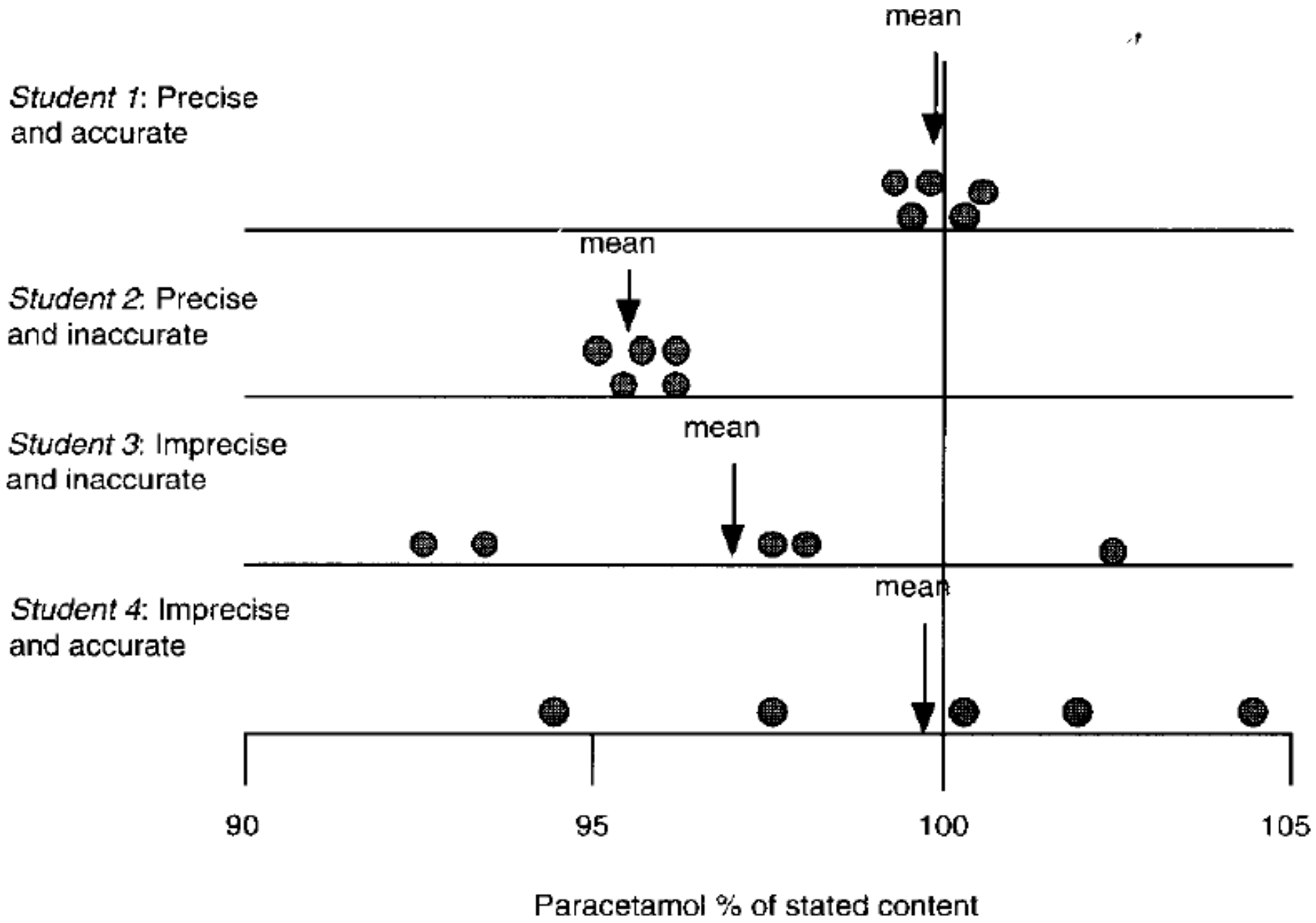
Random errors (indeterminate/accidental):

- Accidental and analyst has no control over them
- Can be reduced when experiment is repeated many times (then just get a mean value).
- Examples:
  - Vibration in balance while handling it.
  - Accidental loss of material during analysis.

Gross errors are easily recognised since they involve a major breakdown in the analytical process such as samples being spilt, wrong dilutions being prepared or instruments breaking down or being used in the wrong way. If a gross error occurs the results are rejected and the analysis is repeated from the beginning. Random and systematic errors can be distinguished in the following example:

A batch of paracetamol tablets are stated to contain 500 mg of paracetamol per tablet; for the purpose of this example it is presumed that 100% of the stated content is the correct answer. Four students carry out a spectrophotometric analysis of an extract from the tablets and obtain the following percentages of stated content for the repeat analysis of paracetamol in the tablets:

Student 1: 99.5%, 99.9%, 100.2%, 99.4%, 100.5%
Student 2: 95.6%, 96.1%, 95.2%, 95.1%, 96.1%
Student 3: 93.5%, 98.3%, 92.5%, 102.5%, 97.6%
Student 4: 94.4%, 100.2%, 104.5%, 97.4%, 102.1%


mean
Student 1: Precise and accurate
mean
Student 2: Precise and inaccurate
mean
Student 3: Imprecise and inaccurate
mean
Student 4: Imprecise and accurate
90
95
100
105
Paracetamol % of stated content

المخبر التكنولوجي:

يتم وضع المواصفات التكنولوجية (وتسمى أحيانا الفيزيائية) أثناء مرحلة التطوير بناء على معطيات العملية الإنتاجية، وبما يتناسب مع المتطلبات الدستورية التي تضمن الفعالية والمأمونية والجودة والتقبل .Acceptability

مثلا يجب ألا تتجاوز الهشاشية 1%، وكذلك التفتت له قيم محددة أما القساوة فليس لها قيمة معيارية إنما يتم بما يتماشى مع متطلبات الإنتاج (هل سيطرأ عليها مثلا تلبيس وعمليات وميكانيكية أخرى أم لا.

يتم في المخبر التكنولوجي اختبار المواصفة التكنولوجية وبشكل خاص أثناء التصنيع دون الدخول في ماهية المادة الفعالة.

لا يمكن إهمال أي اختبار أو إغفاله مهما كان بسيطا لما في ذلك من أهمية في كشف عيوب أخرى كيميائية أو مايكروبيولوجية، أو تخرب ما قد لا يظهر مباشرة بعد انتهاء عملية الإنتاج.

هنالك بعض المعالم الكيميائية للأشكال الصيدلانية التي ترتبط مباشرة بالمواصفة التكنولوجية، فمثلا يدل تجانس الوزن على كمية المادة الفعالة الموجودة في القرص.

لفحص المواصفات التكنولوجية أهمية في اختبارات الثبات، فمثلا بقاء شيء من الرطوبة قد يسرع التخرب أو يؤثر على القساوة.

اختلاف المواصفات التكنولوجية يمكن أن يؤثر بشكل كبير في التوافر الحيوي، فسوء تفتت القرص سيمنع من انحلاله.

تعطي دساتير الأدوية قيماً محددة للعديد من المواصفات التكنولوجية

تعطي دساتير الأدوية حدودا مناسبة للمواصفة تسمح بإنتاج المستحضرات الصيدلانية بشكل يسير ولكن دون إخلال بمواصفات الجودة المطلوبة.

فمثلا يعطي الدستور للمضغوطات التي وزنها 300 ملغ، حدود انحراف ± 5% أي بين 285-315

ولكن دائما يجب الاقتراب من القيمة الوسطى 300، وتجنب الفروقات الكبيرة.

المساحيق
Powders

تعريف:

من أقدم الأشكال الصيدلانية المعروفة والتي يمكن أن تكون:

مرحلة إنتاجية في عملية تحضير الأقراص tablets أو للتعبئة ضمن الكبسولات

أو تعد شكل صيدلاني بحد ذاتها (كالمساحيق المعدة للإذابة أو للاستعلاق (أي تشكيل معلق)) لاستخدامها حقنًا أو عن طريق الفم أو للتطبيق الموضعي

ولا بد من إجراء الفحوص على المساحيق لأنها تؤثر لاحقا على الشكل الصيدلاني المراد تصنيعه من المساحيق.

اختبارات المساحيق:

— الوصف الفيزيائي (المظهر العام) :Morphology

من حيث اللون والطعم والرائحة والشكل والملمس.

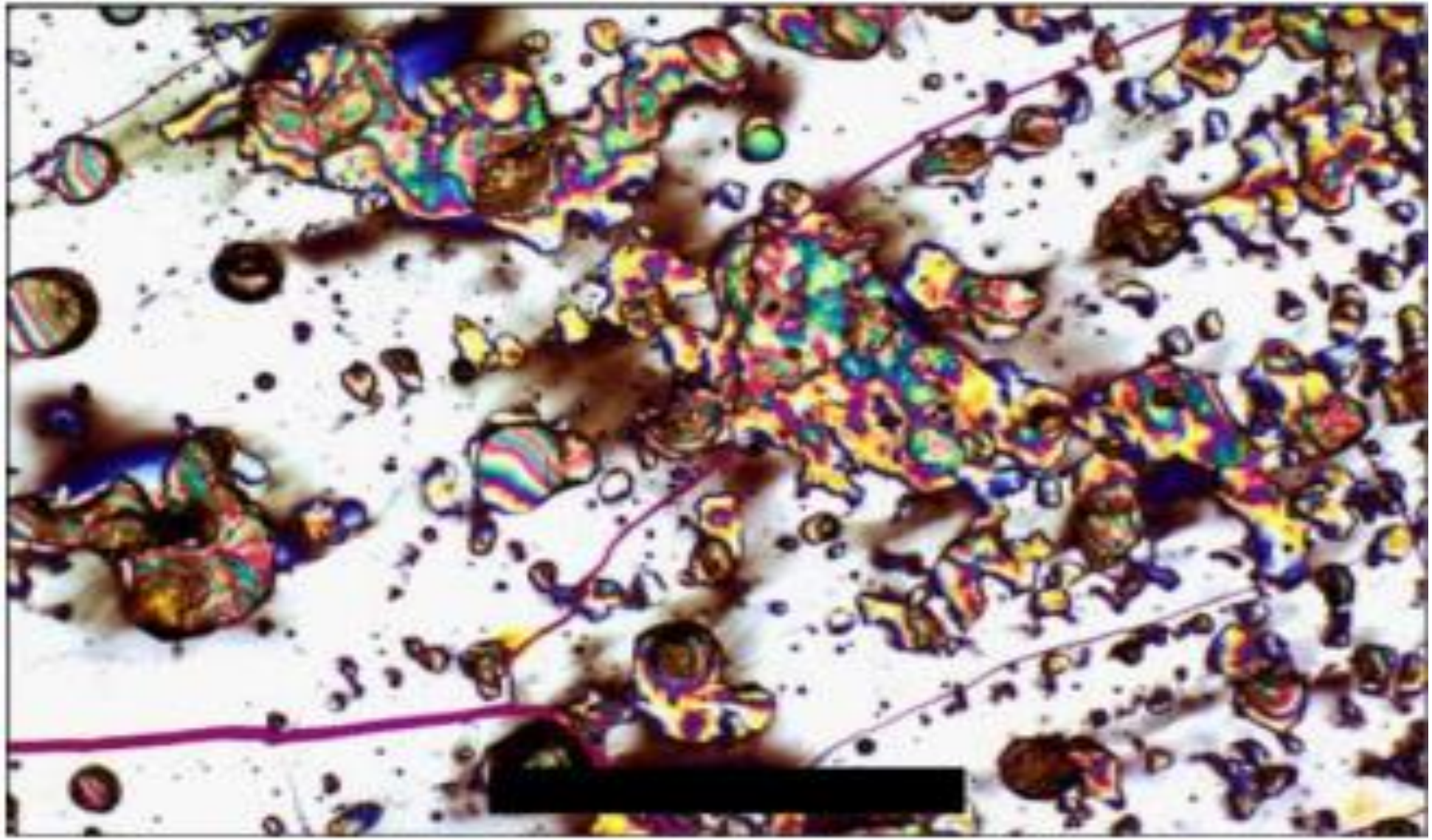
يعطي دستور الأدوية معطيات واضحة بشكل صريح، مثلا طعم حامض أو مر، رائحة واخزة عطرية، والألوان واضحة.

2 -الفحص المجهري Microscopial examination:

يستخدم في الفحص المجهري عدسة عينية بتكبير 10 باستخدام صفيحة وساترة زجاجيتين مع تعليق المسحوق ضمن زيت معدني كزيت البارافين أو أي سائل لزج مناسب كالغليسرين، ويمكن أن ترسم البلورات وتحدد أبعادها.

كما يستخدم في كثير من الأحيان المجهر الاستقطابي لتحديد التداخلات الدوائية اللونية (اختبار التبلور) التي تظهر التغير في البنية أو الشكل البلوري أو امتصاص الرطوبة.

يظهر الشكل مثالاً عن اختبار التبلور تحت المجهر الاستقطابي لمسحوق الأموكسيسلين:



3 الكثافة :Density
وتقسم إلى:
كثافة التعبئة Bulk density (BD)
كثافة الربت Tapped density

A. كثافة الحجم الكبير أو كثافة التعبئة Bulk density (BD):

وهي نسبة وزن المسحوق إلى حجمه، حيث يوضع المسحوق في أسطوانة مدرجة ويقاس الحجم الذي يشغله،

فتعطى الكثافة بالعلاقة التالية (على اعتبار وزن المسحوق 10 غ):

$$BD = \frac{10}{V1}$$

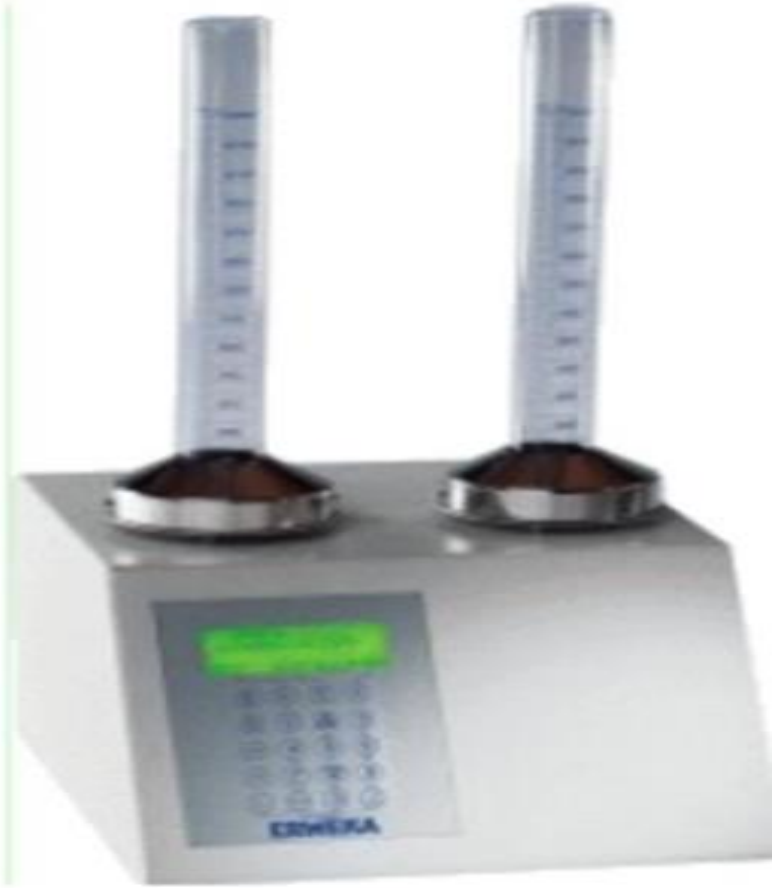
حيث أن V1هي الحجم المباشر.

. كثافة الربت Tapped density:

ونعلم أن الربت على جسم الأسطوانة المملوءة بالمسحوق ينقص من حجمه، فيجري ربت المسحوق مئة مرة ثم تعطى كثافة الربت بالعلاقة:

$$TD = \frac{10}{V2}$$

يظهر الشكل جهاز قياس كثافة الربت.



منسب كار Carr's index

وهو حاصل علاقة رياضية بين كثافة التعبئة وكثافة الربت.

$$index\ carr's = \frac{TD - BD}{TD} \times 100$$

يعطي منسب كار فكرة واضحة عن عملية مزج المساحيق.

كما يعبر المنسب عن جودة الانسيابية، فإذا كانت قيمته بين 5 و 15 فالانسيابية ممتازة، أما إذا تجاوزت القيمة 40 فهي سيئة جدا، وبين هذه الأرقام تكون الانسيابية جيدة أو متوسطة أو سيئة.

ويفترض أن تكون المواد المراد مزجها ذات كثافات متقاربة وذلك تجنبا لحدوث الانفصال.

- ـ اختبار الانسيابية Flow ability test:
- وفيها يؤخذ 30غ من المسحوق إلى قمع قطره 10 سم مغلق من نهايته، ثم تفتح النهاية ويحدد الزمن اللازم لخروج كامل موجودات القمع .
- يظهر الشكل جهاز قياس الانسيابية .

5- اختبار الحجم الجسيمي Particle size والنخل :Sieving

إن أي اختلاف في أحجام جسيمات المسحوق يمكن أن يؤدي إلى كوارث، حيث يسبب اختلافها انفصالا Separation أثناء عملية المزج وعدم الحصول على مسحوق متجانس (عادة يفحص على المجهر أو بالمناخل).

• أما النخل: فهو يساعد على تصنيف أبعاد جزيئات المساحيق، ويستخدم له الجهاز التالي، حيث توزن المناخل ثم يوضع المسحوق (100 غ مثلا) على المنخل الأول ذي قطر فتحات المنخل الأكبر وبمعدل رج معين. ثم يتم حساب أوزان المناخل مجددا وحساب النسبة المئوية لكل حجم من حجوم الأجزاء وفقا للمنخل الذي استقر عليه (مثلا: 30% من المسحوق استقرعلى الميش 1700، 22% منه استقر على الميش الذي يليه، وهكذا)، ثم يحسب من معادلة المنحني البعد الوسطي للحثيرات (50% منها أكبر منه، و 50% منها أصغر منها)، والذي يجب أن يتطابق في كل وجبة.

إضافة إلى الاختبارات السابقة يوجد اختبارات أخرى:
كاختبار سرعة الذوبان
واختبار قابلية الإستعلاق Suspendability

الاختبارات السابقة تنطبق على الحثيرات أيضاً مثل Bulk density و Tapped density
وكذلك المناخل.
في حال كانت الحثيرات كبيرة تعطي مضغوطات هشة.
أما في حال كانت Powder تعطي مضغوطات قاسية.

2- الأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة: Solid oral dosage forms

- **الأقراص Tablets:**

تعريف: تعرف دساتير الأدوية الأقراص Tablets بأنها أشكال صبة موزعة على جرعات متساوية، ذات سطح ناعم أملس غير مخرش.

- تكون وجبة الأقراص ذات وحدات متماثلة من حيث الشكل والوزن واللون، وكذلك متماثلة مع الوجبات السابقة إن لم يكن ثمة تعديل مرخص.
- ويمكن أن يحفر على سطح القرص علامة معينة.

أنواع الأقراص:

- الأقراص غير الملبسة Uncoated
- الأقراص الملبسة بالسّكر Sugar – coated أو الفيلم Film – coated
- الأقراص الملبسة معوياً Enteric coated أو المقاومة للمعدة Gastro resistant
- الأقراص المأخوذة عبر الفم Tablets for use in mouth
- الأقراص المأخوذة تحت اللسان Sublingual
- الأقراص الشدقية (الفموية) Buccal
- الأقراص الفوارة Effervescent
- الأقراص الذوابة Soluble
- الأقراص القابلة للمضغ Chewable

- الأقراص القابلة للبعثرة Dispersible
- الأقراص المهبلية Vaginal
- أقراص معدلة الإطلاق Modified release

• الأقراص الملبسة معوياً: وهي أقراص ذات إطلاق متأخر Delayed release، معدة لتقاوم سائل المعدة gastric fluid وتطلق المواد الفعالة في سائل الأمعاء intestinal fluid.

• تصنع من تلبيس (تغليل) الحثيرات أو الجسيمات بمواد تحميها من سائل المعدة الحمضي، أو بتلبيس القرص كاملا بمواد تحميه من سائل المعدة.

- الأقراص المأخوذة عبر الفم Tablets for use in mouth:
- وهى أقراص غير ملبسة عادة، معدة للإطلاق البطيء والفعل الموضعي Local action
- للمادة الفعالة (كالأقراص المستخدمة لالتهابات الفم أو الحنجرة).
- الأقراص المأخوذة تحت اللسان Sublingual.
- مثال: أقراص isosorbide Dinitrate
- الأقراص الشدقية (الفموية) Buccal
- أقراص معدلة الإطلاق Modified release

كما يمكن التلاعب بتصميم صيغة القرص لتبديل خصائص تحرره

Manipulated formulation design to alter release characteristics

حيث يكون هذا التحرر:

1- مضبوطاً controlled

2- ذا معدل محدد مسبقاً with predetermined rate

3- ذا مدة معروفة مسبقا with predetermined duration

4- ذا مكان معروف مسبقاً predetermined location of release

ولكن ...ما هي الأقراص معدلة الإطلاق؟

وهي أقراص ملبسة أو غير ملبسة، تحوي سواغات خاصة ومصنعة بعمليات وإجراءات خاصة. هذه الأقراص مصممة لتعديل سرعة أو معدل rate أومكان place أوزمن time إطلاق المادة الفعالة.

وتضم الأنواع التالية...

1— الأقراص متأخرة الإطلاق Delayed release:

مثل الأقراص المقاومة لحموضة المعدة المصممة لتحرير المادة الفعالة في الأمعاء.

2 - الأقراص مضبوطة الإطلاق Controlled release أو الأقراص نبضية الإطلاق Pulsatile release

3- الأقراص طويلة أمد الإطلاق Prolonged release:

ويحصل فيها الامتصاص خلال زمن طويل فيمكن أن تؤخر لحظة بدء التأثير بسبب معدل التحرير البطيء.

Absorption occurs over a long time; onset may be delayed due to slower release rate .

4 - الأقراص مستدامة الإطلاق Sustained release:

وهي تعطي تحرراً بدئياً، ثم تحررا متدرجا خلال فترة طويلة من الزمن.

Initial release; then gradual over long period .

5- الأقراص مديدة الإطلاق Extended release:

وفيها يتحرر الدواء ببطء، وتستخدم للمحافظة على مستويات بلازمية ثابتة من الدواء خلال فترة طويلة من الزمن، وذلك للتقليل من تكرارية الإعطاء.

rug release slowly; used to maintain plasma levels for long periods ;reduces frequency of administration .

عملية صناعة الأقراص Tabulating process

في كل محطة من المحطات التالية هنالك فحوصات تجري للتحقق من الجودة.

1. تبدأ عملية صناعة الأقراص بوزن Weighing المواد.
2. ثم المزج Mixing، ويؤثر حجم الجزيئات particle size والكثافة density بشكل واضح على عملية المزج، خصوصا في المواد الفعالة بتراكيز ضئيلة، فيكون لدينا خوف في هذه الحالة من تجمع المواد الفعالة في مكان على حساب مكان آخر.

- يوضح الشكل السبيعي V mixer المستخدم في المزج:

Mixing

3- التحثير Granulation الذي أخذ شكلين

التحثير الجاف

التحثير الرطب

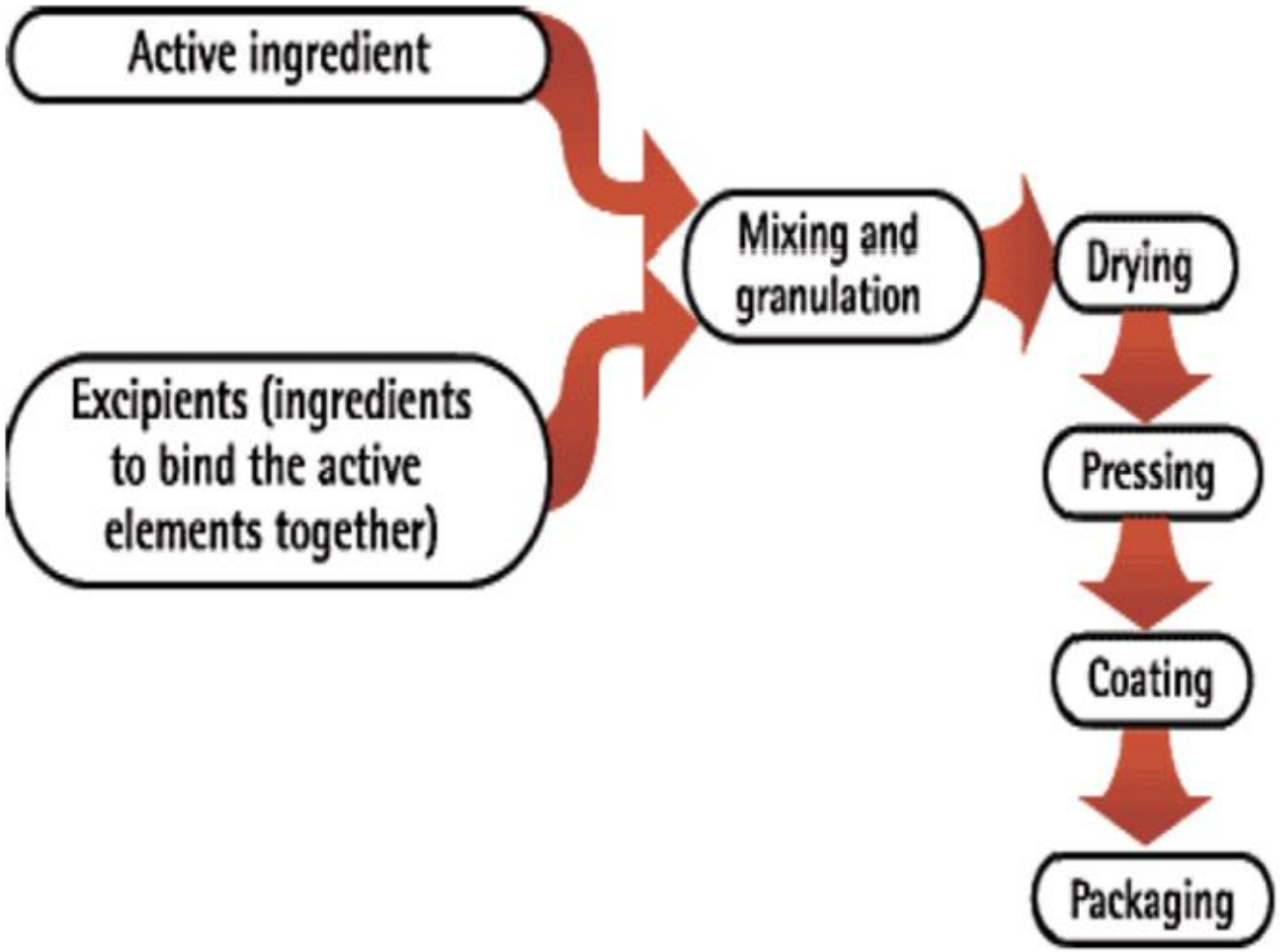
فإذا قمنا بالتحثير الرطب فإننا نقوم بعده بالتجفيف.

4- يلى بعد ذلك عملية الضغط Pressing.

ونشاهد في الصورة عددا من أشكال المكابس المختلفة:

- ثم التلبيس إن كانت الأقراص ستلبس.

6- ثم التغليف، والمخطط البسيط الآتي يوضح ذلك:



اختبارات الأقراص:

- **الاختبارات أثناء التصنيع In process Tests**
- **اختبارات بعد الضغط**

(A)الاختبارات أثناء التصنيع: وتضم

Homogeneity of active ingredients

Granulation

Loss on drying

Particle size Distribution

Bulk density

Tapped density

Car’s Index

Flow ability test

Granules weighing before pressing

Pressing

أولا :اختبار تجانس المواد الفعالة Homogeneity of active ingredients مع المواد المساعدة قبل التحثير أو الضغط:

يختلف الأمر بين الأقراص التي تحتوي كمية قليلة من المادة الفعالة والتي تحتوي كمية كبيرة من المادة الفعالة، ففي الأولى السواغ هو من يجانس المادة الفعالة، أما في الثانية فالمادة الفعالة هي من تجانس السواغ معها.

طريقة إجرائه:

في هذا الاختبار تؤخذ مجموعة من العينات من أماكن مختلفة من المازج (3 أو 4) بعد انتهاء عملية المزج ثم يختبر مدى تجانس المادة أو المواد الفعالة بطريقة تحليل كمي مناسبة، ثم يحسب الانحراف المعياري لمجموعة العينات الذي يجب ألا يتجاوز حدا معينا مخططا له بين العينات الأربعة (5% مثلا)، بناء على المتطلبات الدستوية المعتمدة.

يجب أن يكون الانحراف المعياري بأدنى قيمة، لأن ازدياد قيمته يؤدي إلى:

مشاكل في الأشكال النهائية.

حدوث تكاثر بالأخطاء والتي تسبب رفض الشكل الصيدلاني فيما بعد.

بالرغم من أن هذا الاختبار هو معلم من المعالم الكيميائية للجودة، إلا أنه يذكر في هذا المقام لارتباطه باختبارات تجانس الوزن وموحودية المحتوى التي سنأتي على ذكرها.

ملاحظة: سرعة المازج ومدة المزج يجب ضبطها بدقة لما لها من تأثير على التجانس.

ثانيا :اختبار الفقد بالتجفيف (LOD) Loss on drying:

وهو من الاختبارات التي تطبق على الحثيرات المعدة للضغط، وهو قرينة مهمة تعبر عن نسبة النداوة (الرطوبة) Moisture في الحثيرات، والتي يجب أن تكون بحدود (1-1.5) %.

ولعل اختلاف النتائج في نسب النداوة من وجبة إلى أخرى يستدعي إجراء اختبارات إعادة المصدوقية (Revalidation) على جميع الإجراءات التي تسبق هذه العملية، كما تسجل النتائج على مخطط مراقبة لملاحظة احتمال، اختلاف النتائج عما هو مخطط له.

ثالثاً: توزع الحجم الجسيمي Particle size distribution:

ويشمل التوزع:

1- للمساحيق: باختبار المناخل الذي تحدثنا عنه.

2 للحثيرات: فيجب عند تصنيع الأقراص أن يكون هنالك حثيرات كبيرة الحجم وأخرى متوسطة الحجم وأخرى صغيرة الحجم ومساحيق، وذلك من أجل تعبئة جميع الفراغات عندما يتم ضغط هذه الحثيرات لتشكيل قرص متين tough، أما لو كانت جميع الحثيرات كبيرة فسيكون القرص هشا.

رابعا: اختبار كثافة التعبئة وكثافة الربت ومنسب كار: درسناها في المساحيق.

خامسا: اختبار الانسيابية Flowability test: درسناها في المساحيق.

ويجب أن تتشابه الطبخات المختلفة لنفس الشكل في الانسيابية والكثافة.

سادسا: اختبار وزن الحثيرات قبل الضغط pressing before Granules weighting:

ومنه يمكن أن نستقرئ العديد من الأمور، هل حصل هدر كبير أثناء التصنيع؟ وإذا كان الوزن منخفضا بشكل كبير عما هو متوقع فهل حصل نسيان أو خطأ في إضافة إحدى السواغات؟

مثلاً: لدينا (100 كغ) من المساحيق، (10 كغ) ماء، إذا يجب أن يتراوح الوزن 10± 110 وهنا نحسب نسبة الهدر إذا كانت مقبولة أو مرفوضة حسب كل طبخة ويتم قياس رطوبة الحثيرات بواسطة ميزان يعتمد على IR.

-اختبارات بعد الضغط (اختبارات الشكل النهائي):

وتضم :

Appearance test

Homogeneity of weight test

Mechanical strength test

Disintegration test

Dissolution test

Test uniformity of dosage units

Test of sealing of blister container

1- اختبار المظهر الخارجي Appearance test:

وفيه يتم فحص المعالم الأساسية للقرص بشكل عياني، والتي يجب أن تتلاءم مع المواصفات الدستورية، كما يلاحظ أي اختلاف في السطح الخارجي أو تغير الألوان أو وجود تبقعات أو عيوب في العلامات المميزة المعتمدة عند ترخيص المستحضر (مثل عيار المادة الفعالة أو النقش أو شعار الشركة)، أو الشق المنصف، كما تقاس السماكات والأقطار لعدد معين من الأقراص بما يتناسب وكمية الوجبة، ثم يؤخذ وسطي القراءات. ويتم قياس سماكة الأقراص، وتختلف السماكة باختلاف الضغط المطبق أو باختلاف حجم التعبئة.

2. اختبار تجانس الوزن Homogeneity of weight test

• وفيه يتم كل فترة (كل 10 أو 20 دقيقة) أخذ عينات (أي إنه اعتيان رتيبي Systematic) من 20 قرصا ثم وزنها دفعة واحدة وحساب الوزن الوسطي، ثم وزن كل قرص وحده بشكل إفرادي، ثم حساب انحراف وزن كل قرص عن الوزن الوسطي، ويسمح لقرصين من أصل (20) قرصا بتجاوز الحدود المسموحة للانحراف، شرط ألا يتجاوز هذا الانحراف ضعف الحد المسموح به.

يحسب الانحراف بالعلاقة الآتية:

$$\text{الانحراف النسبي} = \frac{\bar{X} - X_i}{\bar{X}} \times 100$$

حيث X هو الوزن الوسطي و Xi هو الوزن الإفرادي للقرص، ثم يقارن الناتج مع القيمة المقابلة له في الجدول الآتي (وفق الدستور الأوربي):

الوزن الوسطي للقرص	الانحراف المسموح به %
أقل من 80 ملغ	±10%
بين 80 -250 ملغ	±7.5%
أكثر من 250 ملغ	±5%